

V 字形ポルフィリン二量体をキラルプローブとして用いる単座配位

光学活性化合物の絶対配置決定

Direct Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Monodentate

Molecules Using V-shaped Bis(zinc porphyrin) as a Chirality Probe

平成 30 年度入学 武田詩織 (Takeda, Shiori)

指導教員 高波利克

光学活性化合物の絶対配置は医薬品や生理活性物質などの生物活性と密接に関連しているため、天然物や不斉合成などによって得られる光学活性化合物の絶対配置決定は極めて重要である。これら光学活性化合物の絶対配置は、一般に、X 線結晶構造解析や NMR 測定を利用した Mosher 法、円二色性(CD)励起子キラリティー法などによって決定されている。中でも、CD 励起子キラリティー法は X 線結晶構造解析とは異なり、固体以外の光学活性化合物の非経験的な絶対配置決定にも適用できる方法として注目されている。これまで、ジベンゾエート法に代表される様々な発色団を用いた CD 励起子キラリティー法が開発されてきた。¹ しかし、これらの方法は基質に発色団を直接導入しなければならず、基質の誘導化が必要である。

一方、近年、基質に直接発色団を導入する必要のない非破壊的な絶対配置決定法として二つ以上の発色団をもつホスト分子を用いた超分子 CD 励起子キラリティー法が注目されている。² この方法は発色団をもつアキララなホスト分子に光学活性なゲスト分子が配位したキラルな複合体の CD スペクトルを測定することで光学活性化合物の絶対配置を非破壊かつ非経験的に決定できる優れた方法である。特にポルフィリン二量体をホスト分

子として用いる方法は、ポルフィリン環に由来する特有の吸収極大波長の高い分子吸光係数により光学活性化化合物の絶対配置をマイクロスケールで決定できるため、多様なポルフィリン二量体

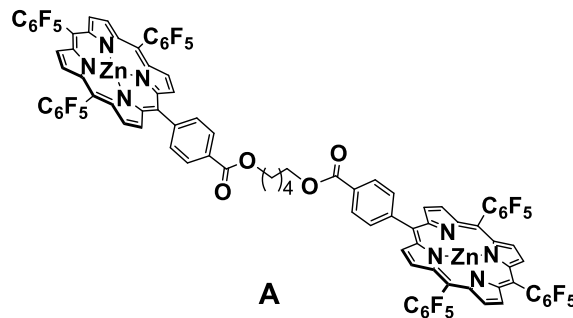


Fig. 1 亜鉛ポルフィリン二量体ホスト分子

ィリン二量体ホスト分子が開発されてきた。例えば、二つの亜鉛ポルフィリンを長鎖ジエステルで連結したポルフィリン二量体 **A** をホスト分子に用いることで、ジオールやジアミンなどの配位性官能基を二つ以上もつ光学活性化化合物の絶対配置を非破壊的にマイクロスケールで決定できることが報告されている (Fig. 1)。³ しかし、光学活性モノアルコールなどの配位性官能基を一つしかもたない単座配位の基質は **A** と配位しても分散型の CD スペクトルを示す対面型の複合体を形成できないため、単座配位光学活性化化合物の非破壊的な絶対配置決定法はほとんど知られていない。

これに対して、最近、当研究室から二つの亜鉛ポルフィリンをエステル結合で連結したポルフィリン二量体 **BP1** が V 字形に対面した構造をもち、酸素の二つの非共有電子対と二点で配位することで単座配位の光学活性モノアルコールを効果的に取り込み、絶対配置決定の有用なキラルプローブ分子となることを報告した (Fig. 2)。⁴ 筆者は、**BP1** を基盤とする V 字形ポルフィリン二量体ホスト分子を用いれば、様々な単座配位の光学活性化化合物の絶対配置決定法を確立できるものと考えた。そこで、単座配位光学活性化化合物として、(1) 同一炭素上に水酸基とシアノ基をもつシアノヒドリン、(2) 合成化学上極めて有用で基本的なビルディングブロックであるエポキシド、及び(3) 生体内で重要な働きをするアミノ酸を含むカルボン酸の絶対配置決定法の確立を目的として本研究に着手した。

その結果、**BP1** は光学活性シアノヒドリン及びエポキシドの不斉に応

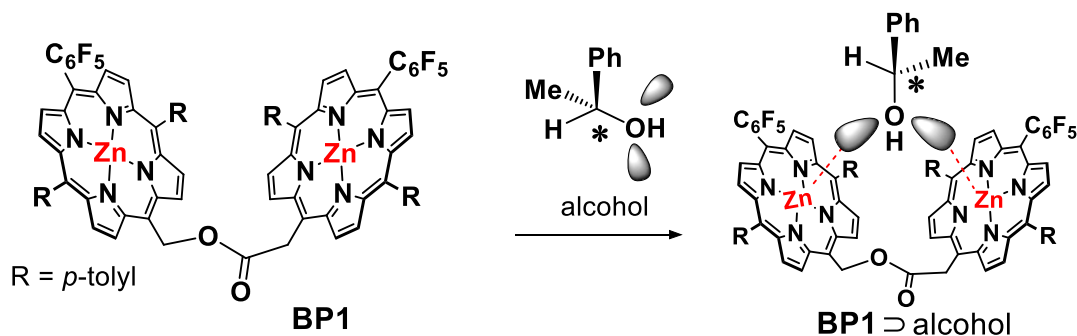


Fig. 2 V字形ポルフィリン二量体BP1:アルコールの酸素の二つの非共有電子対と二点で配位する

答し分散型の CD スペクトルを示すことが判った。得られた CD スペクトルの符号は筆者が新たに構築したワーキングモデルを用いて解釈することで、光学活性エポキシド及びシアノヒドリンの絶対配置を非経験的に決定できることを明らかにした。一方、光学活性

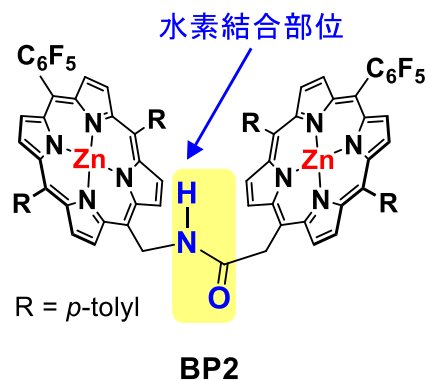


Fig. 3 リンカーに水素結合部位としてアミド結合をもつポルフィリン二量体BP2

カルボン酸に対して **BP1** は不斉応答性を示さなかった。これに対して筆者は、リンカーに水素結合部位としてアミド結合をもつホスト分子 **BP2** を新たに設計・構築し、**BP2** をホスト分子に用いることで光学活性カルボン酸の絶対配置を簡便に決定できることを明らかにした(Fig. 3)。

これらの結果から得られた新規な知見の概略を以下に示す。

(1) **BP1** を用いた光学活性シアノヒドリンの絶対配置決定

光学活性シアノヒドリンの絶対配置は、最近、Borhan らによってリンカーに水素結合部位をもつ亜鉛ポルフィリン二量体をホスト分子に用いることで非破壊かつ非経験的に決定できることが報告された。⁵ 一方、筆者は、**BP1** がシアノヒドリンの水酸基の二つの非共有電子対と二点で配位するこ

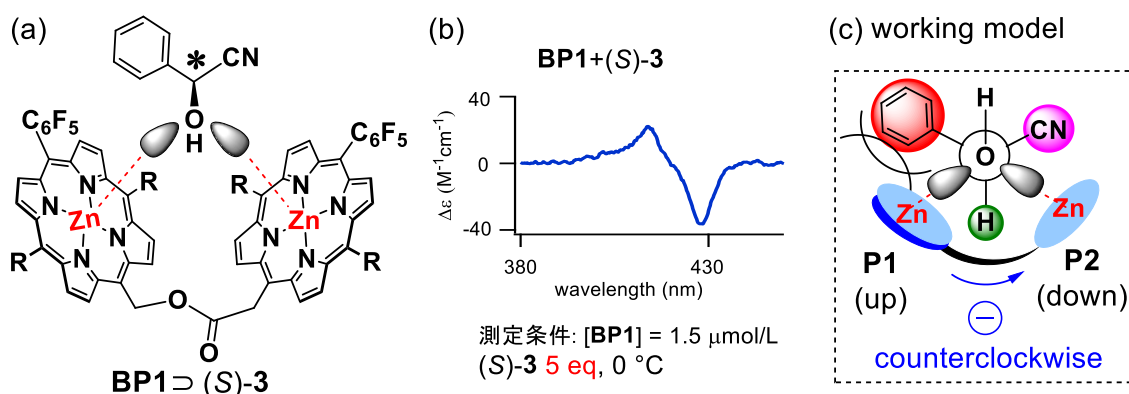


Fig. 4 光学活性シアノヒドリンに対するBP1の不斉応答と絶対配置決定のためのワーキングモデル

とで効果的にシアノヒドリンを取り込み(Fig. 4a)、その不斉に応じて分散型の CD スペクトルを示すことを見出した(Fig. 4b)。得られた CD スペクトルの符号は Fig. 4c に示したシアノヒドリンの水酸基と BP1 が二点で配位したワーキングモデルを用いることにより一義的に解釈できることを明らかにし、光学活性シアノヒドリンの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定法を確立した。⁶

(2) BP1 を用いた光学活性エポキシドの絶対配置決定

光学活性エポキシドの絶対配置を非破壊的に決定できる方法は、筆者が知る限り、最近 Jiang らが報告したチューブ分子をホスト分子に用いる方法のみである。⁷ しかし、この方法は分散型の CD スペクトルではなく誘起 CD を与えるため経験的にしか絶対配置を決定できない。これに対して筆者は、BP1 をホスト分子に用いることで光学活性エポキシドの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定に初めて成功した。⁸ すなわち、エポキシドが BP1 と酸素の二つの非共有電子対と二点で配位し (Fig. 5a)、エポキシドの不斉に応じた分散型の CD スペクトルを示すことを見出した(Fig. 5b)。得られた CD スペクトルの符号を解釈するために Fig. 5c に示すワーキングモデルを

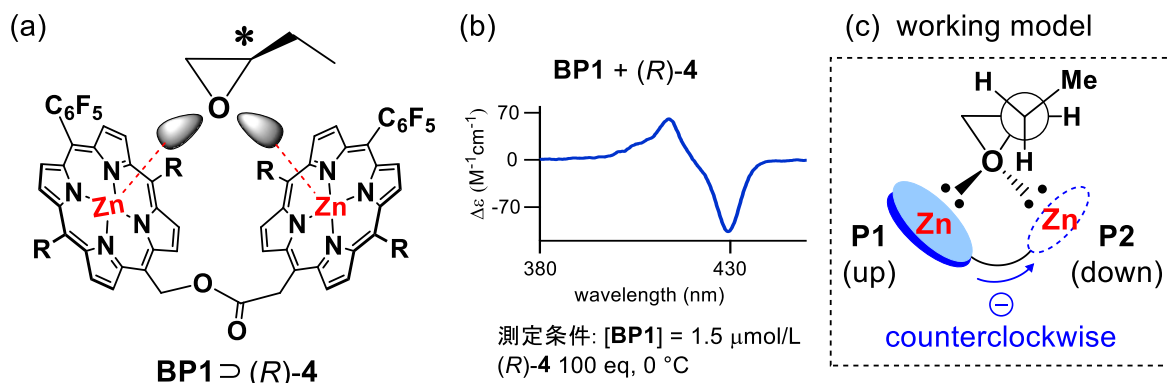


Fig. 5 光学活性エポキシドに対するBP1の不斉応答と絶対配置決定のためのワーキングモデル

新たに考案した。このワーキングモデルは一置換エポキシドのみならず、二置換及び三置換エポキシドにも適用可能であることを明らかにし、これまで困難であった光学活性エポキシドの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定法を確立した。

(3) アミド結合で連結したV字形ポルフィリン二量体BP2を用いた光学活性カルボン酸の絶対配置決定

カルボン酸及びアミノ酸誘導体の絶対配置は Jang らによって開発されたビスウレアで二つの亜鉛ポルフィリンを連結したBをホスト分子に用いることで非破壊かつ非経験的に決定できる(Fig. 6)。⁹ しかし、Bは単独ではキラルプローブとして働かず、カルボン酸を解離させ、二つのポルフィリン環同士を対面させるために長鎖ジアミンを添加する必要がある。

はじめに筆者は、BP1を用いてカルボン酸の絶対配置決定を試みたが、カルボン酸の配位能は極めて弱く、BP1はカルボン酸に対する不斉応答性をほとんど示さなかった。そこで筆者は、ポルフィリン二量体とカルボン酸との水

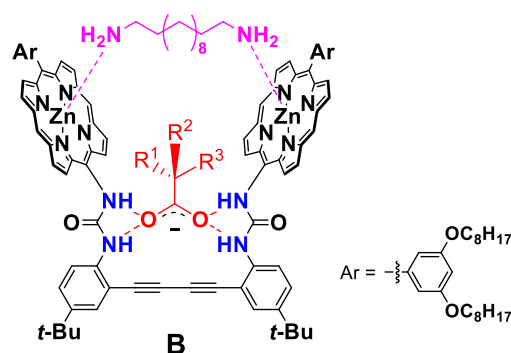


Fig. 6 Jangらの開発したビスウレアポルフィリン二量体ホスト分子

素結合形成を期待してリンカー部分にアミド結合を導入したポルフィリン二量体 **BP2** を新たに設計・構築することとした(Fig. 7)。このホスト分子 **BP2** は予想通り、亜鉛との配位結合に加えて、リンカーの NH とカルボン酸のカルボニル酸素が水素結合を形成した三点でカルボン酸を効率良く取り込むことにより、その不斉に応答できることを見出した(Fig. 7b)。得られた CD スペクトルの符号は Fig. 7c に示すワーキングモデルを用いることにより光学活性カルボン酸だけでなくアミノ酸誘導体の絶対配置を非破壊かつ非経験的に簡便に決定できることが明らかとなった。

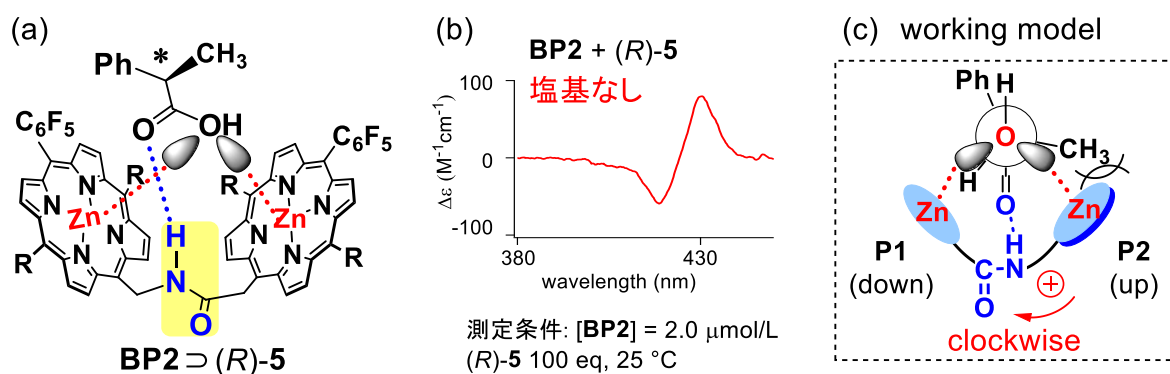


Fig. 7 カルボン酸と水素結合と配位結合の三点で配位するBP2と絶対配置決定のためのワーキングモデル

引用文献

1. N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, 1984; S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7021.
2. B. T. Herrera, S. L. Pilicer, E. V. Anslyn, L. A. Joyce, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10385.
3. N. Berova, G. Pescitelli, A. G. Petrovica G. Proni, *Chem. Commun.* **2009**, 5958.
4. S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11068.
5. H. Gholami, M. Anyika, J. Zhang, C. Vasileiou, B. Borhan, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9235.
6. S. Hayashi, S. Takeda, M. Noji, T. Takanami, *Heterocycles.* **2019**, *98*, 1215.
7. L.-L. Wang, Z. Chen, W.-E. Liu, H. Ke, S.-H. Wang, W. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8436.
8. S. Takeda, S. Hayashi, M. Noji, T. Takanami, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 645.
9. H. Yoon, C.-H. Lee, W.-D. Jang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12479.